

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FLUMARIN 700 mg compresse
FLUMARIN 350 mg compresse
FLUMARIN 3,5% sospensione orale
FLUMARIN adulti supposte
FLUMARIN bambini supposte

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

FLUMARIN 700 mg compresse

Una compressa contiene:

Principio attivo: Morniflumato 700 mg

Eccipienti con effetto noto: lattosio

FLUMARIN 350 mg compresse

Una compressa contiene:

Principio attivo: Morniflumato 350 mg

Eccipienti con effetto noto: lattosio

FLUMARIN 3,5% sospensione orale

100 ml di sospensione orale contengono:

Principio attivo: Morniflumato 3.5 g

Eccipienti con effetto noto: saccarosio, sodio, metile p-idrossibenzoato, propile-p-idrossibenzoato

FLUMARIN adulti supposte

Una supposta contiene:

Principio attivo: Morniflumato 700 mg

FLUMARIN bambini supposte

Una supposta contiene:

Principio attivo: Morniflumato 400 mg

Per gli eccipienti vedere 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse, sospensione orale, supposte.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

ADULTI. Stati flogistici dolorosi e non dolorosi, anche accompagnati da febbre, a carico delle vie aeree (laringiti, tracheiti, bronchiti), dell'apparato O.R.L. (sinusiti, otiti, tonsilliti, faringiti), dell'apparato urogenitale (cistiti, uretriti, prostatiti, vaginiti, annessiti) e dell'apparato osteoarticolare.

BAMBINI. Nei bambini FLUMARIN è indicato nel trattamento sintomatico del dolore in corso di manifestazioni infiammatorie a carico dell'apparato ORL e stomatologiche.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

ADULTI E BAMBINI SOPRA I 12 ANNI

Somministrazione orale

Si consiglia la seguente posologia giornaliera, da ripartirsi opportunamente come indicato:

DOSI PRO DIE

	Compresse 700 mg	Compresse 350 mg	Sospensione orale 3,5%
Adulti	1 x 2	2 x 2	-
Anziani (oltre 65 anni)	-	1 x 2-3	-
Ragazzi da 12 a 14 anni (25-45 Kg)	-	1 x 2	10 ml x 2

Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

E' consigliabile la somministrazione a stomaco pieno.

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più breve durata possibile di trattamento che occorre per controllare i sintomi (vedere sezione 4.4).

Somministrazione rettale

Supposte adulti (700 mg): due supposte al giorno, una al mattino ed una alla sera, di FLUMARIN supposte adulti. La combinazione compresse-supposte permette un trattamento adatto a ciascun caso; ovviamente la dose è in funzione del quadro clinico.

Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

BAMBINI

Somministrazione orale

Si consiglia la seguente posologia giornaliera, da ripartirsi opportunamente come indicato:

DOSI PRO DIE

	Compresse 350 mg	Sospensione orale 3,5%
Ragazzi da 8 a 12 anni (25-45 Kg)	1 x 2	10 ml x 2
Bambini da 4 a 8 anni (15-25 Kg)	-	5 ml x 2
Bambini fino a 4 anni (10-15 Kg)	-	5 ml x 1

In pediatria si suggerisce una dose media pro die di 17,5 mg/kg di peso corporeo.
E' consigliabile la somministrazione a stomaco pieno.

Somministrazione rettale

Supposte bambini (400 mg)

Bambini di età compresa tra 6 e 12 mesi: 1 supposta bambini al giorno.

Bambini di età superiore ai 12 mesi: da 1 ad un massimo di 3 supposte al giorno secondo l'età e il peso. Mediamente, in questi casi, la posologia giornaliera è di una supposta (285 mg) ogni 10 chili di peso per acido niflumico corrispondente a 400 mg/10 kg/die di morniflumato.

Non somministrare il prodotto al di sotto dei sei mesi di età. Nelle affezioni ORL e in stomatologia non superare i 4-5 giorni di terapia.

La formulazione in supposte, particolarmente studiata per l'impiego pediatrico, permette anche il trattamento di pazienti che non possono alimentarsi per via orale e che comunque hanno difficoltà di deglutizione e quindi ad assumere la preparazione in compresse. A causa della tossicità locale la durata della somministrazione per via rettale deve essere la più breve possibile.

4.3 Controindicazioni

FLUMARIN è controindicato nei soggetti con ulcera gastroduodenale e nei soggetti con ipersensibilità, precedenti di allergia o d'asma provocati dalla somministrazione di acido niflumico/morniflumato o di sostanze con attività simile come altri FANS e aspirina.

Storia di emorragia gastrointestinale o perforazione relativa a precedenti trattamenti attivi o storia di emorragia/ulcera peptica ricorrente (due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o sanguinamento).

Controindicato in caso di grave insufficienza epatica, renale.

Severa insufficienza cardiaca.

Nei bambini è controindicato anche nei casi con anamnesi ulcerosa, di rectiti o rettorragie e al di sotto dei sei mesi di età.

Ipersensibilità ad uno qualsiasi degli eccipienti o a sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico (vedi anche 4.5).

Terzo trimestre di gravidanza.

Allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Come altri FANS, morniflumato può contribuire a scatenare una crisi asmatica in pazienti che presentano asma associata a rinite cronica, sinusite cronica e/o poliposi nasale.

La somministrazione di morniflumato può provocare un attacco d'asma, in particolare in certi soggetti allergici all'acido acetilsalicilico o ad un FANS.

Dati di letteratura suggeriscono che l'uso dell'acido niflumico nei bambini potrebbe essere associato ad un aumentato rischio di reazioni muco-cutanee gravi. Poiché bambini di età compresa tra i 6 e i 12 mesi sembrano

essere a maggior rischio di tali reazioni, la somministrazione di morniflumato in questa fascia di età, deve avvenire solo dopo un'accurata valutazione del rapporto rischio/beneficio in ogni singolo paziente.

Durante il trattamento con morniflumato possono manifestarsi emorragia gastrointestinale o ulcere/perforazioni, senza che si siano manifestati precedentemente eventi simili.

Il rischio relativo aumenta negli anziani, nei soggetti debilitati, nelle persone con basso peso corporeo e pazienti che sono sottoposti a terapia con anticoagulanti o antiaggreganti piastrinici (vedi 4.5). Il trattamento deve essere interrotto immediatamente in caso di emorragia gastrointestinale o ulcera.

Morniflumato deve essere somministrato con cautela e sotto stretto controllo medico in pazienti con storia di disturbi digestivi (ulcera peptica, ernia iatale, emorragia gastrointestinale, etc.).

Morniflumato può mascherare gli usuali segni e sintomi di un'infezione; pertanto, deve essere usato con cautela in pazienti con infezioni in atto o in quelli a rischio di infezione, anche se ben controllati.

Eccezionalmente la varicella può causare gravi complicazioni di tipo infettivo della cute e dei tessuti molli. Al momento non può essere escluso che i FANS possano favorire l'aggravarsi di queste infezioni. Conseguentemente è consigliabile evitare l'uso di morniflumato in caso di varicella (vedi 4.8).

Il medico deve fare attenzione ai casi di infertilità secondaria non ovulatoria causata dalla non rottura del follicolo di Graafian, che sono stati riportati nelle pazienti che assumevano come trattamento a lungo termine inibitori della sintesi delle prostaglandine.

Tale infertilità è reversibile con l'interruzione del trattamento.

Nel corso di trattamenti prolungati sono consigliabili periodici esami emocromocitometrici e degli indici di funzionalità epatica e renale.

FLUMARIN adulti supposte non va utilizzato in pediatria.

Come per altri FANS, l'impiego di morniflumato in pediatria andrà effettuato dopo attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio per ogni singolo paziente.

Nel trattamento di pazienti pediatriche è opportuno attenersi strettamente alla posologia consigliata (v. par. 4.2), evitando associazioni terapeutiche che possano potenziare il rischio di eventuali reazioni avverse.

Il medicinale non è controindicato per i soggetti affetti da malattia celiaca.

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più bassa dose efficace per la più breve durata possibile di trattamento che occorre per controllare i sintomi (vedere sezione 4.2 e i paragrafi sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari).

L'uso di morniflumato potrebbe portare a positività al test immunoenzimatico per la rilevazione dei metaboliti dei cannabinoidi (vedi 4.8).

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

Un adeguato monitoraggio ed opportune istruzioni sono necessarie nei pazienti con anamnesi positiva per ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata poiché in associazione al trattamento con i FANS sono stati riscontrati ritenzione di liquidi ed edema.

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (specialmente ad alti dosaggi e per trattamenti di lunga durata) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (p.es. infarto del miocardio o ictus). Non ci sono dati sufficienti per escludere un rischio simile per morniflumato.

I pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, cardiopatia ischemica accertata, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con morniflumato soltanto dopo attenta valutazione. Analoghe considerazioni devono essere effettuate prima di iniziare un trattamento di lunga durata in pazienti con fattori di rischio per malattia cardiovascolare (es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo).

Precauzioni d'impiego

Il volume urinario e la funzione renale devono essere strettamente controllati all'inizio del trattamento con morniflumato in pazienti con insufficienza cardiaca cronica, insufficienza renale o epatica, che assumono diuretici, che sono stati sottoposti ad interventi chirurgici maggiori con conseguente ipovolemia, ed in particolare in soggetti anziani.

Occorre cautela nei pazienti con una storia di ipertensione e/o insufficienza cardiaca poiché, in associazione alla terapia con FANS, sono state riportate ritenzione idrica ed edema.

L'uso di FLUMARIN deve essere evitato in concomitanza di FANS, inclusi gli inibitori selettivi della COX-2.

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della dose minima efficace per la durata del trattamento più breve possibile che occorre per controllare i sintomi.

Emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione: durante il trattamento con tutti i FANS, in qualsiasi momento, con o senza sintomi di preavviso o precedente storia di gravi eventi gastrointestinali, sono state riportate emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione, che possono essere fatali.

Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono FLUMARIN il trattamento deve essere sospeso.

I FANS devono essere somministrati con cautela nei pazienti con una storia di malattia gastrointestinale (colite ulcerosa, morbo di Crohn) poiché tali condizioni possono essere esacerbate (vedi sezione 4.8 Effetti indesiderati).

Cautela deve essere prestata ai pazienti che assumono farmaci concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o emorragia, come corticosteroidi orali, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi del reuptake della serotonina o agenti antiaggreganti come l'aspirina (vedi sezione 4.5).

Anziani: I pazienti anziani hanno un aumento della frequenza di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali (vedi sezione 4.2).

Negli anziani e in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedi sezione 4.3), il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è più alto con dosi aumentate di FANS. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile. L'uso concomitante di agenti protettivi (misoprostolo o inibitori di pompa protonica) deve essere considerato per questi pazienti e anche per pazienti che assumono basse dosi di aspirina o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedi sotto e sezione 4.5). Pazienti con storia di tossicità gastrointestinale, in particolare anziani, devono riferire qualsiasi sintomo gastrointestinale inusuale (soprattutto emorragia gastrointestinale) in particolare nelle fasi iniziali del trattamento.

Gravi reazioni cutanee, alcune delle quali fatali, includenti dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica, sono state riportate molto raramente in associazione all'uso dei FANS (vedi sezione 4.8). Nelle prime fasi della terapia i pazienti sembrano essere a più alto rischio: l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento. FLUMARIN deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Le compresse contengono lattosio e sodio:

Lattosio: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale

sodio: meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

- aspartame: questo medicinale contiene 7.5 mg di aspartame per dose minima e 45mg di aspartame per dose massima. Aspartame è una fonte di fenilalanina. Può esserle dannosa se affetto da fenilchetonuria, una rara malattia genetica che causa l'accumulo di fenilalanina perché il corpo non riesce a smaltirla correttamente.

- giallo arancio S (E 110): può causare reazioni allergiche.

- sodio: meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

La sospensione orale contiene saccarosio: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale; tenere conto di ciò per la somministrazione a pazienti diabetici e quelli sottoposti a regimi dietetici ipocalorici; la sospensione contiene, inoltre, metil-p-idrossibenzoato e propile-o-idrossibenzoato che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate); e **sodio:** per dose massima (20 ml) 47,8 mg di sodio, equivalente al 2,39 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS, che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

L'uso di FLUMARIN, come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della cicloossigenasi, è sconsigliato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza.

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Diuretici, ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II

I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antiipertensivi. In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o pazienti anziani con funzione renale compromessa) la co-somministrazione di un ACE inibitore o di un antagonista dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono il sistema della ciclo-ossigenasi può portare ad un ulteriore deterioramento della funzione renale, che comprende

una possibile insufficienza renale acuta, generalmente reversibile. Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono morniflumato in concomitanza con ACE inibitori o antagonisti dell'angiotensina II. Quindi, la combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nei pazienti anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante.

Rischio collegato ad iperpotassiemia

Alcuni prodotti medicinali o classi terapeutiche possono favorire l'insorgenza di iperpotassiemia: sali di potassio, diuretici, inibitori dell'ACE (enzima di conversione dell'angiotensina), inibitori dell'angiotensina II, FANS, eparine (sia a basso peso molecolare che non frazionata), ciclosporina, tacrolimus e trimetoprim.

L'insorgenza di iperpotassiemia può dipendere dall'esistenza di fattori associati. Questo rischio aumenta quando c'è una combinazione con i prodotti medicinali sopra menzionati.

Rischio collegato all'effetto antiaggregante

Molte sostanze sono coinvolte nelle interazioni a causa delle loro proprietà antiaggreganti: aspirina e FANS, ticlopidina e clopidogrel, tirofiban, eptifibatide e abciximab, iloprost.

L'uso di molti agenti antiaggreganti piastrinici aumenta il rischio di emorragia come anche la loro combinazione con eparine, anticoagulanti orali e trombolitici. Tale uso deve essere soggetto a regolare controllo clinico e biologico.

Agenti antiaggreganti e inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs): aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedi sezione 4.4).

Anticoagulanti: i FANS possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti, come il warfarin (vedi sezione 4.4).

Corticosteroidi: aumento del rischio di ulcerazione o emorragia gastrointestinale (vedi sezione 4.4).

La somministrazione contemporanea di morniflumato con i seguenti prodotti richiede uno stretto controllo clinico e biologico del paziente.

Combinazioni sconsigliate

Con altri fans (inclusi acido acetilsalicilico ed altri salicilati)

È stato riscontrato un aumentato rischio di ulcere gastrointestinali ed emorragie (sinergia additiva).

Con altri anticoagulanti

È stato riscontrato un aumentato rischio di sanguinamento (inibizione della funzione piastrinica e danno alla mucosa gastroduodenale causata da FANS).

Se tale combinazione non può essere evitata, è richiesto uno stretto controllo clinico e di laboratorio del paziente.

Con eparina a dosi curative o in pazienti anziani

Si è riscontrato un aumentato rischio di emorragia (inibizione della funzione piastrinica ed irritazione della mucosa gastroduodenale causata da FANS).

Se tale combinazione non può essere evitata, è richiesto uno stretto controllo clinico e di laboratorio del paziente.

I FANS devono essere somministrati per pochi giorni.

Con litio

I livelli di litio nel sangue risultano aumentati e si possono raggiungere concentrazioni tossiche (ridotta escrezione renale di litio).

Ove necessario, i livelli di litio nel sangue devono essere strettamente controllati e la posologia del litio deve essere aggiustata durante il trattamento in combinazione e dopo che il trattamento con FANS è stato interrotto.

Con metotressato, usato a dosi superiori di 15 mg a settimana

È stato riscontrato un aumentato rischio di tossicità ematologica causata da metotressato (gli antiinfiammatori riducono la clearance renale del metotressato).

Combinazioni che richiedono precauzioni d'impiego

Con diuretici, ACE inibitori, ed inibitori dell'angiotensina II

Si è riscontrata insufficienza renale acuta in pazienti a rischio (anziani e/o soggetti disidratati) a causa di una diminuzione della filtrazione glomerulare (i FANS inibiscono le prostaglandine vasodilatatrici).

Riidratare il paziente. All'inizio del trattamento deve essere controllata la funzione renale.

Con metotressato usato a dosi inferiori a 15 mg per settimana

É stato riscontrato un aumentato rischio di tossicità ematologica causata da metotressato (gli antiinfiammatori riducono la clearance renale del metotressato).

La conta ematologica deve essere controllata settimanalmente durante le prime settimane di trattamento di combinazione.

In caso si verifichi insufficienza renale (anche se lieve), e nei pazienti anziani, é richiesto uno stretto controllo.

Combinazioni che devono essere prese in considerazione

Con altri antiaggreganti piastrinici (ticlopidina, clopidogrel, tirofiban, eptifibatide e abciximab, iloprost) e con eparine a dosi profilattiche é stato riscontrato un aumentato rischio di emorragia.

Con altri agenti che provocano iperpotassiemia (sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, inibitori dell'ACE (enzima di conversione dell'angiotensina), inibitori dell'angiotensina II, altri FANS, eparine (sia a basso peso molecolare che non frazionata), ciclosporina, tacrolimus e trimetoprim) é stato riscontrato un aumentato rischio di iperpotassiemia.

Con beta bloccanti (per estrapolazione dei dati dell'indometacina)

É stata riscontrata una riduzione dell'effetto antiipertensivo (i FANS inibiscono le prostaglandine vasodilatrici).

Con ciclosporina

Rischio di potenziamento degli effetti nefrotossici, in particolare nel paziente anziano.

4.6 Gravidanza ed allattamento

L'inibizione della sintesi di prostaglandine può interessare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrio/fetale. Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1%, fino a circa l'1,5%. E' stato ritenuto che il rischio aumenta con la dose e la durata della terapia.

Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita di pre e post-impianto e di mortalità embrione-fetale.

Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato in animali a cui erano stati somministrati inibitori di sintesi delle prostaglandine, durante il periodo organogenetico.

A partire dalla 20a settimana di gravidanza, l'uso di FLUMARIN può causare oligoidramnios dovuto a disfunzione renale fetale. Questa condizione può verificarsi poco dopo l'inizio del trattamento e di solito è reversibile con l'interruzione dello stesso. Inoltre, sono stati segnalati casi di costrizione del dotto arterioso in seguito al trattamento nel secondo trimestre, la maggior parte dei quali si è risolta dopo la sospensione del trattamento. Pertanto, durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, FLUMARIN non deve essere somministrato se non strettamente necessario.

Se FLUMARIN è somministrato ad una donna che sta pianificando una gravidanza, o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, deve essere utilizzata la dose più bassa possibile per il tempo più breve possibile. In seguito all'esposizione a FLUMARIN per diversi giorni dalla 20ª settimana di gestazione in poi, il monitoraggio antenatale per l'oligoidramnios e per la costrizione del dotto arterioso deve essere preso in considerazione. FLUMARIN deve essere interrotto se si riscontra oligoidramnios o costrizione del dotto arterioso.

Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi di prostaglandine possono esporre

il feto a:

- tossicità cardiopolmonare (prematura costrizione/chiusura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
- disfunzione renale (vedere sopra);

la madre e il neonato, al termine della gravidanza, a:

- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, un effetto antiaggregante che può occorrere anche a dosi molto basse;
- inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio

Conseguentemente, FLUMARIN è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

La concentrazione di acido niflumico/morniflumato nel latte è scarsa. Tuttavia, a scopo precauzionale, l'allattamento al seno deve essere sospeso.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Similmente ad altri antiinfiammatori non steroidei il farmaco potrebbe indurre sonnolenza od ottundimento sensorio con compromissione delle attività che richiedono prontezza di riflessi (guida di autoveicoli, uso di macchinari, ecc.).

Il paziente deve essere avvisato della possibilità di manifestazioni come vertigini o sonnolenza.

4.8 Effetti indesiderati

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (specialmente ad alti dosaggi e per trattamenti di lunga durata) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (p.es. infarto del miocardio o ictus) (vedere Sezione 4.4).

Per le supposte, effetti correlati alla via di somministrazione: si è riscontrato un rischio di tossicità locale che aumenta in frequenza e gravità all'aumentare della durata del trattamento, della frequenza di somministrazione e della posologia.

Gastrointestinali: gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, in particolare negli anziani (vedi sezione 4.4).

Dopo somministrazione di FLUMARIN sono stati riportati: nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore addominale, bruciore gastrico, dolore epigastrico, melena, ematemesi, stomatiti ulcerative, ulcere dell'apparato digerente con o senza emorragia, emorragie visibili o nascoste, colite emorragica, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedi sezione 4.4 - speciali avvertenze e precauzioni d'impiego).

Meno frequentemente sono state osservate gastriti.

Incrementi nella posologia e nella durata del trattamento influenzano l'aumento della frequenza di tali effetti.

Cardiovascolari: in associazione al trattamento con FANS sono stati riportati edema, ipertensione e insufficienza cardiaca.

Ipersensibilità:

- Reazioni cutanee e muco-cutanee: sono stati descritti casi di rash cutaneo, orticaria, vasculiti, porpora, pruriti, rari casi di eritema multiforme ed eruzioni bollose includenti sindrome di Stevens-Johnson e Necrolisi Tossica Epidermica (molto raramente); fotosensibilizzazione in rari casi;
- reazioni respiratorie: crisi asmatiche in alcuni soggetti, specialmente quelli allergici all'acido acetilsalicilico o ad altri FANS;
- reazioni generali: malessere con ipotensione, shock anafilattico.

Sistema nervoso centrale: raramente si possono manifestare cefalea e vertigini.

Apparato renale: disfunzione renale acuta, nefriti interstiziali, casi eccezionali di sindrome nefrotica.

Apparato muscolo-scheletrico: sono stati riportati pochi casi di fluorosi ossea dopo trattamento ad alte dosi per parecchi anni.

Test di laboratorio:

eccezionalmente, alterazione dei test di funzionalità epatica, trombocitopenia e leucopenia.

Possibili falsi positivi al test urinario per i cannabinoidi.

Altri: eccezionalmente, in caso di varicella, possono manifestarsi gravi complicanze infettive cutanee (vedi 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette:

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Nel caso di sovradosaggio con acido niflumico/morniflumato i sintomi prevedibili sono: irritazione gastrointestinale, sonnolenza (5%) e cefalea. Un soggetto che ha ingerito 7,5 g di acido niflumico ha mostrato glomerulonefrite, risolta peraltro senza sequele. In caso di sovradosaggio è indicato un trattamento sintomatico, oltre a lavanda gastrica e alla somministrazione di carbone attivo (solo forme orali).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antinfiammatorio non steroideo. Codice ATC: M01AX22

FLUMARIN è una specialità a base di morniflumato, estere beta-morfolinoetilico dell'acido 2[[3-(trifluorometil)-fenil]-amino] 3-piridincarbossilico.

Il morniflumato è un composto non steroideo con attività antiinfiammatoria, antipiretica e secondariamente antalgica, caratterizzato da un indice terapeutico particolarmente favorevole.

Gli studi preclinici hanno dimostrato come il morniflumato sia dotato di spiccata attività antiinfiammatoria, rivelandosi attivo in diversi modelli sperimentali di flogosi, quali edema da carragenina e da nistatina nel ratto ed eritema da raggi U.V. nella cavia. Tale attività risulta sovrapponibile a quella di acido niflumico e acido flufenamico.

Il morniflumato è attivo nell'ipertermia sperimentalmente indotta, in misura paragonabile o superiore ad altri composti analoghi (dipirone, ac. acetilsalicilico e paracetamolo).

Anche l'attività analgesica, saggiata mediante "Writhing-Test da fenilchinone" nel topo e "test di Randall-Selitto" nel ratto, risulta equipotente a quella dell'acido niflumico ma doppia rispetto a quella manifestata da acido flufenamico e dipirone, e sensibilmente maggiore a quella esibita da acido acetilsalicilico e paracetamolo. Il prodotto negli studi sull'animale è risultato sprovvisto di effetto ulcerogeno, non sono state infatti rilevate lesioni gastriche nel ratto fino a dosi dell'ordine di 4000 mg/Kg, notevolmente superiori alle dosi farmacologicamente attive.

L'elevata tollerabilità gastrica del morniflumato va probabilmente attribuita non soltanto alla virtuale assenza di irritazione locale di tipo fisico-chimico sulla mucosa gastrica ma, presumibilmente, anche alla mancata inibizione da parte del farmaco della sintesi delle prostaglandine ad attività citoprotettiva (PGI₂ e PGE₂).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Gli studi di farmacocinetica hanno dimostrato che il prodotto somministrato per via orale viene rapidamente assorbito come tale dal tratto gastrointestinale e che successivamente viene rapidamente idrolizzato nel plasma, liberando l'acido corrispondente; l'escrezione è rapida, prevalentemente attraverso l'emuntorio renale, senza rischi di accumulo nell'organismo. Anche per via rettale il morniflumato viene rapidamente assorbito ed immediatamente idrolizzato ad acido niflumico, con raggiungimento del picco plasmatico dopo circa 5 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I valori di DL₅₀ per via orale sono risultati pari a 4300 (M) e 4950 (F) mg/Kg nel ratto ed a 4850 (M) e 5400 (F) mg/Kg nel topo.

Per somministrazione ripetuta per via orale, il morniflumato è risultato ben tollerato fino a dosi di 100 mg/Kg nel ratto e 60 mg/Kg nel cane, per 6 mesi.

La tollerabilità rettale è risultata buona, nel coniglio dopo un mese di trattamento.

Morniflumato non ha manifestato effetti sulla fertilità e gametogenesi, non è risultato teratogeno (ratto, coniglio) e non ha presentato tossicità peri o post-natale (ratto). Non si sono inoltre evidenziati, negli animali, effetti genotossici, cancerogeni, allergizzanti, sensibilizzanti o immunodepressivi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Comprimette: Lattosio, Crospovidone, Metilidrossipropilcellulosa, Magnesio stearato, Sodio laurilsolfato, Silice colloidale idrata.

Sospensione orale: Saccarosio, Cellulosa microcristallina, Carbossimetilcellulosa sodica, Sodio citrato, Sodio cloruro, Polisorbato 20, Acido citrico, Metile p-idrossibenzoato, Propile-p-idrossibenzoato, Aroma di frutta, Acqua depurata.

Supposte: Gliceridi semisintetici solidi.

6.2 Incompatibilità

Non note.

6.3 Periodo di validità

Compresse: 5 anni.

Sospensione orale e supposte: 3 anni.

Il periodo di validità indicato si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Supposte: conservare a temperatura non superiore a 30° C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Compresse

Confezione interna: blister in PVC/Al; confezione esterna: astuccio in cartoncino stampato.

Astuccio di 30 compresse da 350 mg

Astuccio di 20 compresse da 700 mg

Sospensione orale

Confezione interna: flacone vetro tipo 3 color ambra, capsula pfp, ghiera Al+EPE, misurino con tacche volumetriche in PE; confezione esterna: astuccio in cartoncino stampato.

Flacone da 200 ml di sospensione al 3,5%

Supposte

Strips in PVC/PE, astuccio in cartoncino stampato.

Astuccio di 10 supposte adulti (700 mg)

Astuccio di 10 supposte bambini (400 mg)

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

I.B.N. Savio S.r.l., Via del Mare, 36 - Pomezia (Rm)

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

FLUMARIN 350 mg compresse - 30 compresse	028332017
FLUMARIN 700 mg compresse - 20 compresse	028332070
FLUMARIN 3,5% sospensione orale - flacone 200 ml	028332043
FLUMARIN adulti supposte - 10 supposte	028332068
FLUMARIN bambini supposte - 10 supposte	028332056

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

FLUMARIN 350 mg compresse - 30 compresse	22/03/1993
FLUMARIN 700 mg compresse - 20 compresse	29/07/2005
FLUMARIN sospensione orale 3,5% 200 ml	22/03/1993
FLUMARIN adulti supposte - 10 supposte	22/07/2002
FLUMARIN bambini supposte - 10 supposte	22/07/2002

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

TABELLA DI APPARTENENZA DPR 309/90

Non soggetto.

REGIME DI DISPENSAZIONE AL PUBBLICO

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica ripetibile.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FLUMARIN 350 mg granulato per sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

FLUMARIN 350 mg granulato per sospensione orale

Una bustina bipartita contiene:

Principio attivo: Morniflumato 350 mg

Eccipienti con effetto noto: saccarosio, sorbitolo, aspartame, giallo arancio (E 110).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato per sospensione orale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti e adolescenti sopra i 15 anni.

Stati flogistici dolorosi e non dolorosi, anche accompagnati da febbre, a carico dell'apparato O.R.L. (sinusiti, otiti, tonsilliti, faringiti, laringiti).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti e adolescenti sopra i 15 anni.

2 bustine di FLUMARIN 350 mg, 2 volte al giorno.

Anziani (oltre 65 anni)

1 bustina di FLUMARIN 350 mg, 2-3 volte al giorno.

Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

Il medicinale deve essere utilizzato per trattamenti di breve durata.

La durata di trattamento con FLUMARIN non deve superare i 5 giorni.

Popolazione pediatrica

Non utilizzare nei bambini e adolescenti con età inferiore ai 15 anni.

Modo di somministrazione

Aperto la bustina lungo la linea indicata "dose intera" si ottiene una dose di 350 mg.

FLUMARIN deve essere somministrato a stomaco pieno.

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più breve durata possibile di trattamento che occorre per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Soggetti con ulcera gastroduodenale e soggetti con ipersensibilità, precedenti di allergia o d'asma provocati dalla somministrazione di acido niflumico/morniflumato o di sostanze con attività simile come altri FANS e aspirina (vedere paragrafo 4.5).

Storia di emorragia gastrointestinale o perforazione relativa a precedenti trattamenti attivi o storia di emorragia/ulcera peptica ricorrente (due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o sanguinamento).

Grave insufficienza epatica, renale e cardiaca.

Bambini e adolescenti al di sotto dei 15 anni di età.

Adolescenti con anamnesi ulcerosa, di rectiti o rettorragie.

Terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Allattamento.

Il granulato (bustine) contiene aspartame, pertanto è controindicato nei casi di fenilchetonuria.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Come altri FANS, morniflumato può contribuire a scatenare una crisi asmatica in pazienti che presentano asma associata a rinite cronica, sinusite cronica e/o poliposi nasale.

La somministrazione di morniflumato può provocare un attacco d'asma, in particolare in certi soggetti allergici all'acido acetil-salicilico o ad un FANS.

Dati di letteratura suggeriscono che l'uso dell'acido niflumico nella popolazione pediatrica potrebbe essere associato ad un aumentato rischio di reazioni muco-cutanee gravi. Durante il trattamento con morniflumato possono manifestarsi emorragia gastrointestinale o ulcere/perforazioni, senza che si siano manifestati precedentemente eventi simili.

Il rischio relativo aumenta negli anziani, nei soggetti debilitati, nelle persone con basso peso corporeo e pazienti che sono sottoposti a terapia con anticoagulanti o antiaggreganti piastrinici (vedi 4.5). Il trattamento deve essere interrotto immediatamente in caso di emorragia gastrointestinale o ulcera.

Morniflumato deve essere somministrato con cautela e sotto stretto controllo medico in pazienti con storia di disturbi digestivi (ulcera peptica, ernia iatale, emorragia gastrointestinale, etc.).

Morniflumato può mascherare gli usuali segni e sintomi di un'infezione; pertanto, deve essere usato con cautela in pazienti con infezioni in atto o in quelli a rischio di infezione, anche se ben controllati.

Eccezionalmente la varicella può causare gravi complicazioni di tipo infettivo della cute e dei tessuti molli. Al momento non può essere escluso che i FANS possano favorire l'aggravarsi di queste infezioni. Conseguentemente è consigliabile evitare l'uso di morniflumato in caso di varicella (vedi 4.8).

Nel corso di trattamenti prolungati sono consigliabili periodici esami emocromocitometrici e degli indici di funzionalità epatica e renale.

Precauzioni d'impiego

Il volume urinario e la funzione renale devono essere strettamente controllati all'inizio del trattamento con morniflumato in pazienti con insufficienza cardiaca cronica, insufficienza renale o epatica, che assumono diuretici, che sono stati sottoposti ad interventi chirurgici maggiori con conseguente ipovolemia, ed in particolare in soggetti anziani.

L'uso di FLUMARIN deve essere evitato in concomitanza di FANS, inclusi gli inibitori selettivi della COX-2.

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della dose minima efficace per la durata del trattamento più breve possibile che occorre per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.2 e i paragrafi sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari).

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

Un adeguato monitoraggio ed opportune istruzioni sono necessarie nei pazienti con anamnesi positiva per ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata poiché in associazione al trattamento con i FANS sono stati riscontrati ritenzione di liquidi ed edema.

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (specialmente ad alti dosaggi e per trattamenti di lunga durata) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (p.es. infarto del miocardio o ictus). Non ci sono dati sufficienti per escludere un rischio simile per morniflumato.

I pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, cardiopatia ischemica accertata, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con morniflumato soltanto dopo attenta valutazione. Analoghe considerazioni devono essere effettuate prima di iniziare un trattamento di lunga durata in pazienti con fattori di rischio per malattia cardiovascolare (es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo).

Emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione.

Durante il trattamento con tutti i FANS, in qualsiasi momento, con o senza sintomi di preavviso o precedente storia di gravi eventi gastrointestinali, sono state riportate emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione, che possono essere fatali.

Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono FLUMARIN il trattamento deve essere sospeso.

I FANS devono essere somministrati con cautela nei pazienti con una storia di malattia gastrointestinale (colite ulcerosa, morbo di Crohn) poiché tali condizioni possono essere esacerbate (vedere paragrafo 4.8 Effetti indesiderati).

Cautela deve essere prestata ai pazienti che assumono farmaci concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o emorragia, come corticosteroidi orali, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi del reuptake della serotonina o agenti antiaggreganti come l'aspirina (vedere paragrafo 4.5).

Anziani: I pazienti anziani hanno un aumento della frequenza di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.2).

Negli anziani e in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedere paragrafo 4.3), il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è più alto con dosi aumentate di FANS. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile. L'uso concomitante di agenti protettori (misoprostolo o inibitori di pompa protonica) deve essere considerato per questi pazienti e anche per pazienti che assumono basse dosi di aspirina o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere paragrafo 4.5). Pazienti con storia di tossicità gastrointestinale, in particolare anziani, devono riferire qualsiasi sintomo gastrointestinale inusuale (soprattutto emorragia gastrointestinale) in particolare nelle fasi iniziali del trattamento.

Effetti cutanei

Gravi reazioni cutanee, alcune delle quali fatali, includenti dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica, sono state riportate molto raramente in associazione all'uso dei FANS (vedere paragrafo 4.8). Nelle prime fasi della terapia i pazienti sembrano essere a più alto rischio: l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi entro il

primo mese di trattamento. FLUMARIN deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Il granulato (bustine) contiene saccarosio: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucrali isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

Il granulato contiene, inoltre:

- sorbitolo: i pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale.
- aspartame: questo medicinale contiene 7.5 mg di aspartame per dose minima e 45mg di aspartame per dose massima. Aspartame è una fonte di fenilalanina. Può esserle dannosa se affetto da fenilchetonuria, una rara malattia genetica che causa l'accumulo di fenilalanina perché il corpo non riesce a smaltirla correttamente.
- giallo arancio S (E 110): può causare reazioni allergiche.
- sodio: meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

L'uso di FLUMARIN, come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della cicloossigenasi, è sconsigliato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza.

4.5 **Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Diuretici, ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II

I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antiipertensivi. In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o pazienti anziani con funzione renale compromessa) la co-somministrazione di un ACE inibitore o di un antagonista dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono il sistema della ciclo-ossigenasi può portare ad un ulteriore deterioramento della funzione renale, che comprende una possibile insufficienza renale acuta, generalmente reversibile. Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono morniflumato in concomitanza con ACE inibitori o antagonisti dell'angiotensina II. Quindi, la combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nei pazienti anziani.

I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante.

Rischio collegato ad iperpotassiemia

Alcuni prodotti medicinali o classi terapeutiche possono favorire l'insorgenza di iperpotassiemia: sali di potassio, diuretici, inibitori dell'ACE (enzima di conversione dell'angiotensina), inibitori dell'angiotensina II, FANS, eparine (sia a basso peso molecolare che non frazionata), ciclosporina, tacrolimus e trimetoprim.

L'insorgenza di iperpotassiemia può dipendere dall'esistenza di fattori associati. Questo rischio aumenta quando c'è una combinazione con i prodotti medicinali sopra menzionati.

Rischio collegato all'effetto antiaggregante

Molte sostanze sono coinvolte nelle interazioni a causa delle loro proprietà antiaggreganti: aspirina e FANS, ticlopidina e clopidogrel, tirofiban, eptifibatide e abciximab, iloprost.

L'uso di molti agenti antiaggreganti piastrinici aumenta il rischio di emorragia come anche la loro combinazione con eparine, anticoagulanti orali e trombolitici. Tale uso deve essere soggetto a regolare controllo clinico e biologico.

Agenti antiaggreganti e inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs): aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

Anticoagulanti: i FANS possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti, come il warfarin (vedere paragrafo 4.4).

Corticosteroidi: aumento del rischio di ulcerazione o emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione contemporanea di morniflumato con i seguenti prodotti richiede uno stretto controllo clinico e biologico del paziente.

Combinazioni sconsigliate

Con altri fans (inclusi acido acetilsalicilico ed altri salicilati)

È stato riscontrato un aumentato rischio di ulcere gastrointestinali ed emorragie (sinergia additiva).

Con altri anticoagulanti

È stato riscontrato un aumentato rischio di sanguinamento (inibizione della funzione piastrinica e danno alla mucosa gastroduodenale causata da FANS).

Se tale combinazione non può essere evitata, è richiesto uno stretto controllo clinico e di laboratorio del paziente.

Con eparina a dosi curative o in pazienti anziani

Si è riscontrato un aumentato rischio di emorragia (inibizione della funzione piastrinica ed irritazione della mucosa gastroduodenale causata da FANS).

Se tale combinazione non può essere evitata, è richiesto uno stretto controllo clinico e di laboratorio del paziente.

I FANS devono essere somministrati per pochi giorni.

Con litio

I livelli di litio nel sangue risultano aumentati e si possono raggiungere concentrazioni tossiche (ridotta escrezione renale di litio).

Ove necessario, i livelli di litio nel sangue devono essere strettamente controllati e la posologia del litio deve essere aggiustata durante il trattamento in combinazione e dopo che il trattamento con FANS è stato interrotto.

Con metotressato, usato a dosi superiori di 15 mg a settimana

È stato riscontrato un aumentato rischio di tossicità ematologica causata da metotressato (gli antiinfiammatori riducono la clearance renale del metotressato).

Combinazioni che richiedono precauzioni d'impiego

Con diuretici, ACE inibitori, ed inibitori dell'angiotensina II

Si è riscontrata insufficienza renale acuta in pazienti a rischio (anziani e/o soggetti disidratati) a causa di una diminuzione della filtrazione glomerulare (i FANS inibiscono le prostaglandine vasodilatatrici).

Riidratare il paziente. All'inizio del trattamento deve essere controllata la funzione renale.

Con metotressato usato a dosi inferiori a 15 mg per settimana

È stato riscontrato un aumentato rischio di tossicità ematologica causata da metotressato (gli antiinfiammatori riducono la clearance renale del metotressato).

La conta ematologica deve essere controllata settimanalmente durante le prime settimane di trattamento di combinazione.

In caso si verifichi insufficienza renale (anche se lieve), e nei pazienti anziani, è richiesto uno stretto controllo.

Combinazioni che devono essere prese in considerazione

Con altri antiaggreganti piastrinici (ticlopidina, clopidogrel, tirofiban, eptifibatide e abciximab, iloprost) e con eparine a dosi profilattiche è stato riscontrato un aumentato rischio di emorragia.

Con altri agenti che provocano iperpotassiemia (sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, inibitori dell'ACE (enzima di conversione dell'angiotensina), inibitori dell'angiotensina II, altri FANS, eparine (sia a basso peso molecolare che non frazionata), ciclosporina, tacrolimus e trimetoprim) è stato riscontrato un aumentato rischio di iperpotassiemia.

Con beta bloccanti (per estrapolazione dei dati dell'indometacina)

È stata riscontrata una riduzione dell'effetto antiipertensivo (i FANS inibiscono le prostaglandine vasodilatatrici).

Con ciclosporina

Rischio di potenziamento degli effetti nefrotossici, in particolare nel paziente anziano.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Fertilità

Il medico deve fare attenzione ai casi di infertilità secondaria non ovulatoria causata dalla non rottura del follicolo di Graafian, che sono stati riportati nelle pazienti che assumevano come trattamento a lungo termine inibitori della sintesi delle prostaglandine.

Tale infertilità è reversibile con l'interruzione del trattamento.

Gravidanza

L'inibizione della sintesi di prostaglandine può interessare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrionico/fetale.

Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1%, fino a circa l'1,5%. È stato ritenuto che il rischio aumenta con la dose e la durata della terapia. Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita di pre e post-impianto e di mortalità embrione-fetale.

Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato in animali a cui erano stati somministrati inibitori di sintesi delle prostaglandine, durante il periodo organogenetico.

A partire dalla 20a settimana di gravidanza, l'uso di FLUMARIN può causare oligoidramnios dovuto a disfunzione renale fetale. Questa condizione può verificarsi poco dopo l'inizio del trattamento e di solito è reversibile con l'interruzione dello stesso. Inoltre, sono stati segnalati casi di costrizione del dotto arterioso in seguito al trattamento nel secondo trimestre, la maggior parte dei quali si è risolta dopo la sospensione del trattamento.

Pertanto, durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, FLUMARIN non deve essere somministrato se non strettamente necessario.

Se FLUMARIN è somministrato ad una donna che sta pianificando una gravidanza, o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, deve essere utilizzata la dose più bassa possibile per il tempo più breve possibile.

In seguito all'esposizione a FLUMARIN per diversi giorni dalla 20ª settimana di gestazione in poi, il monitoraggio prenatale per l'oligoidramnios e per la costrizione del dotto arterioso deve essere preso in considerazione. FLUMARIN deve essere interrotto se si riscontra oligoidramnios o costrizione del dotto arterioso.

Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi di prostaglandine possono esporre il feto a:

- tossicità cardiopolmonare (prematura costrizione/chiusura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
- disfunzione renale (vedere sopra);

la madre e il neonato, al termine della gravidanza, a:

- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, un effetto antiaggregante che può occorrere anche a dosi molto basse;
- inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio

Conseguentemente, FLUMARIN è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Allattamento

La concentrazione di acido niflumico/morniflumato nel latte è scarsa. Tuttavia, a scopo precauzionale, l'allattamento al seno deve essere sospeso.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Similmente ad altri antiinfiammatori non steroidei il farmaco potrebbe indurre sonnolenza od ottundimento sensorio con compromissione delle attività che richiedono prontezza di riflessi (guida di autoveicoli, uso di macchinari, ecc.).

Il paziente deve essere avvisato della possibilità di manifestazioni come vertigini o sonnolenza.

4.8 Effetti indesiderati

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (specialmente ad alti dosaggi e per trattamenti di lunga durata) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (p.es. infarto del miocardio o ictus) (vedere paragrafo 4.4).

Gastrointestinali: gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, in particolare negli anziani (vedere paragrafo 4.4).

Dopo somministrazione di FLUMARIN sono stati riportati: nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore addominale, bruciore gastrico, dolore epigastrico, melena, ematemesi, stomatiti ulcerative, ulcere dell'apparato digerente con o senza emorragia, emorragie visibili o nascoste, colite emorragica, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4 – speciali avvertenze e precauzioni d'impiego).

Meno frequentemente sono state osservate gastriti.

Incrementi nella posologia e nella durata del trattamento influenzano l'aumento della frequenza di tali effetti.

Cardiovascolari: in associazione al trattamento con FANS sono stati riportati edema, ipertensione e insufficienza cardiaca.

Ipersensibilità:

- Reazioni cutanee e muco-cutanee: sono stati descritti casi di rash cutaneo, orticaria, vasculiti, porpora, pruriti, rari casi di eritema multiforme ed eruzioni bollose includenti sindrome di Stevens-Johnson e Necrolisi Tossica Epidermica (molto raramente); fotosensibilizzazione in rari casi;
- reazioni respiratorie: crisi asmatiche in alcuni soggetti, specialmente quelli allergici all'acido acetilsalicilico o ad altri FANS;
- reazioni generali: malessere con ipotensione, shock anafilattico.

Sistema nervoso centrale: raramente si possono manifestare cefalea e vertigini.

Apparato renale: disfunzione renale acuta, nefriti interstiziali, casi eccezionali di sindrome nefrotica.

Apparato muscolo-scheletrico: sono stati riportati pochi casi di fluorosi ossea dopo trattamento ad alte dosi per parecchi anni.

Test di laboratorio:

eccezionalmente, alterazione dei test di funzionalità epatica, trombocitopenia e leucopenia.

Possibili falsi positivi al test urinario per i cannabinoidi.

Altri: eccezionalmente, in caso di varicella, possono manifestarsi gravi complicanze infettive cutanee (vedi 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette:

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Nel caso di sovradosaggio con acido niflumico/morniflumato i sintomi prevedibili sono: irritazione gastrointestinale, sonnolenza (5%) e cefalea. Un soggetto che ha ingerito 7,5 g di acido niflumico ha mostrato glomerulonefrite, risolta peraltro senza sequele. In caso di sovradosaggio è indicato un trattamento sintomatico, oltre a lavanda gastrica e alla somministrazione di carbone attivo (solo forme orali).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antinfiammatorio non steroideo. Codice ATC: M01AX22

FLUMARIN è una specialità a base di morniflumato, estere beta-morfolinoetilico dell'acido 2[[3-(trifluoro-metil)-fenil]-amino] 3-piridincarbossilico.

Il morniflumato è un composto non steroideo con attività antiinfiammatoria, antipiretica e secondariamente antalgica, caratterizzato da un indice terapeutico particolarmente favorevole.

Gli studi preclinici hanno dimostrato come il morniflumato sia dotato di spiccata attività antiinfiammatoria, rivelandosi attivo in diversi modelli sperimentali di flogosi, quali edema da carragenina e da nistatina nel ratto ed eritema da raggi U.V. nella cavia. Tale attività risulta sovrapponibile a quella di acido niflumico e acido flufenamico.

Il morniflumato è attivo nell'ipertermia sperimentalmente indotta, in misura paragonabile o superiore ad altri composti analoghi (dipirone, ac. acetilsalicilico e paracetamolo).

Anche l'attività analgesica, saggiata mediante "Writhing-Test da fenilchinone" nel topo e "test di Randall-Selitto" nel ratto, risulta equipotente a quella dell'acido niflumico ma doppia rispetto a quella manifestata da acido flufenamico e dipirone, e sensibilmente maggiore a quella esibita da acido acetilsalicilico e paracetamolo.

Il prodotto negli studi sull'animale è risultato sprovvisto di effetto ulcerogeno, non sono state infatti rilevate lesioni gastriche nel ratto fino a dosi dell'ordine di 4000 mg/Kg, notevolmente superiori alle dosi farmacologicamente attive.

L'elevata tollerabilità gastrica del morniflumato va probabilmente attribuita non soltanto alla virtuale assenza di irritazione locale di tipo fisico-chimico sulla mucosa gastrica ma, presumibilmente, anche alla mancata inibizione da parte del farmaco della sintesi delle prostaglandine ad attività citoprotettiva (PGI₂ e PGE₂).

5.2 **Proprietà farmacocinetiche**

Gli studi di farmacocinetica hanno dimostrato che il prodotto somministrato per via orale viene rapidamente assorbito come tale dal tratto gastrointestinale e che successivamente viene rapidamente idrolizzato nel plasma, liberando l'acido corrispondente; l'escrezione è rapida, prevalentemente attraverso l'emuntorio renale, senza rischi di accumulo nell'organismo. Anche per via rettale il morniflumato viene rapidamente assorbito ed immediatamente idrolizzato ad acido niflumico, con raggiungimento del picco plasmatico dopo circa 5 ore.

5.3 **Dati preclinici di sicurezza**

I valori di DL₅₀ per via orale sono risultati pari a 4300 (M) e 4950 (F) mg/Kg nel ratto ed a 4850 (M) e 5400 (F) mg/Kg nel topo.

Per somministrazione ripetuta per via orale, il morniflumato è risultato ben tollerato fino a dosi di 100 mg/Kg nel ratto e 60 mg/Kg nel cane, per 6 mesi.

La tollerabilità rettale è risultata buona, nel coniglio dopo un mese di trattamento.

Morniflumato non ha manifestato effetti sulla fertilità e gametogenesi, non è risultato teratogeno (ratto, coniglio) e non ha presentato tossicità peri o post-natale (ratto). Non si sono inoltre evidenziati, negli animali, effetti genotossici, cancerogeni, allergizzanti, sensibilizzanti o immunodepressivi.

6. **INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

6.1 **Elenco degli eccipienti**

Granulato per sospensione orale: Saccarosio, Sorbitolo, Aroma di banana su maltodestrina, Aroma di frutta, Polivinilpirrolidone insolubile, Metilidrossipropilcellulosa, Aspartame, Glicirrinato d'ammonio, Gomma xantan, Polisorbato 20, Sodio laurilsolfato, Giallo arancio S (E 110).

6.2 **Incompatibilità**

Non note.

6.3 **Periodo di validità**

3 anni.

Il periodo di validità indicato si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

6.4 **Speciali precauzioni per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 **Natura e contenuto del contenitore**

Confezione interna: buste in PE/Al/carta; confezione esterna: astuccio in cartoncino stampato.

Astuccio di 20 bustine bipartite da 350 mg

6.6 **Istruzioni per l'impiego e la manipolazione**

Nota sull'impiego delle bustine bipartite:

aprendo la bustina lungo la linea indicata "mezza dose" si ottiene una dose di 175 mg. Aprendo la bustina lungo la linea indicata "dose intera" si ottiene una dose di 350 mg.

7. **TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

I.B.N. Savio S.r.l., Via del Mare, 36 – Pomezia (Rm)

8. **NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

FLUMARIN 350 mg granulato per sospensione orale– 20 bustine bipartite

028332082

9. **DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

FLUMARIN 350 mg granulato per sospensione orale – 20 bustine bipartite

29/07/2005

10. **DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**